

(19) **DANMARK**



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT**



(11) **158496 B**

(21) Patentansøgning nr.: **3225/83**

(51) Int.Cl.⁵ **A 61 L 15/20**

(22) Indleveringsdag: **13 jul 1983**

(41) Alm. tilgængelig: **15 jan 1984**

(44) Fremlagt: **28 maj 1990**

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: **14 jul 1982 DE 3226753**

(71) Ansøger: ***Smith & Nephew Medical Ltd.; 101 Hessle Road; Hull; HU-3 2 BN, GB**

(72) Opfinder: **Karl *Wuendisch; DE, Ingfried *Zimmermann; DE, Helmar *Dobinsky; DE, Peter *Guenzel; DE, Christel *Schoebel; DE**

(74) Fuldmægtig: **Plougmann & Vingtoft Patentbureau**

(54) **Middel til behandling af sår**

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

3225-83

Middel til behandling af sår, som indeholder 1 - 4 vægt% af et pøde-copolymerisat af stivelse og hydrolyseret polyacrylnitril, hvis carboxylgruppe-hydrogen for 5 - 90% vedkommende er substitueret med aluminium, i en 2 - 50 vægt% vandig di- eller polyhydroxyalkanopløsning. Midlet udmerker sig ved en kraftig sugeevne og kan let fjernes igen fra såret.

DK 158496 B

- Den foreliggende opfindelse angår et middel til behandling af sår. Midler til behandling af betændte sår kendes allerede. Således anvendes der foruden de konventionelle tekstilforbindinger blandt andet et produkt på dextranbasis ved
- 5 behandlingen af sår (US-patentskrift nr. 4.225.580). Dette stof har imidlertid den ulempe, at det er forholdsvis vanskeligt at anbringe, og specielt den ulempe, at det er forholdsvis vanskeligt at fjerne fra såret, da de små dextrankorn let sammenklæbes med sårskorperne.
- 10 Det har nu vist sig, at et middel til sårbehandling, som er ejendommeligt ved, at det består af 1 - 4 vægt% af et podedecopolymerisat af stivelse og hydrolyseret polyacrylnitril, hvis carboxygruppehydrogen for 5 - 90%'s vedkommende er substitueret med aluminium, i en 2 - 50 vægt% vandig di- eller polyhydroxyalkanopløsning, har væsentligt gunstigere egenskaber
- 15 i sammenligning med de til samme anvendelse bestemte hidtil kendte midler.

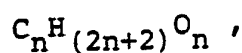
- Det til midlet ifølge opfindelsen anvendte podedecopolymerisat af stivelse og hydrolyseret polyacrylnitril, hvis carboxygruppehydrogen for 5 - 90%'s vedkommende er substitueret med aluminium, kan f.eks. fremstilles ifølge det i
- 20 US-patentskrift nr. 4.302.369 anførte, idet man under de deri anførte betingelser omsætter en stivelsessuspension med acetonitril i nærværelse af en kemisk initiator såsom cerammoniumnitrat, hydrolyserer den dannede podedecopolymer med kraftige baser og derpå omsætter med aluminiumsalte.
- 25 Det resulterende produkt kan derpå tørres, vaskes med alkoholisk ammoniakopløsning og med saltsyre indstilles til den ønskede pH-værdi på 6,0 - 7,5. På den anden side er
- 30 det imidlertid også muligt at købe dette produkt, f.eks. fra Henkel Corporation, Minneapolis f.eks. under betegnelsen SGP 157 M.

Til fremstillingen af midlerne ifølge opfindelsen egner

sig sådanne pode-copolymerisater, som har følgende kendetegn. Forholdet mellem stivelseskomponent og acrylat- og acrylamidkomponent er fortrinsvis 1:3 - 10:0,9. Forholdet af carboxylgrupper til amidgrupper er fortrinsvis 2:1 - 9:1. I polymerisatet er fortrinsvis 25 - 75% af carboxylgrupperne substitueret med aluminium.

Dihydroxyalkaner med 2 - 6 carbonatomer, som egner sig til fremstillingen af midlet ifølge opfindelsen, er f.eks. 1,2-dihydroxyethan, 1,2-dihydroxypropan, 2,3-dihydroxybutan og 3,4-dihydroxyhexan.

Til fremstillingen af midlet ifølge opfindelsen egnede polyhydroxyalkaner med den almene formel



hvor n betegner tallene 3 - 6, er f.eks. glycerol, sorbitol, mannitol, adonitol, ribitol, dulcitol, erythritol og xylitol.

Polyethylenglycol, som er egnet til fremstillingen af midlet ifølge opfindelsen, er en polyethylenglycol med en molekylvægt på 200 - 600. Den til midlet anvendelige polypropylenglycol har fortrinsvis en molekylvægt på 200 - 450.

Di- eller polyalkanen anvendes i midlet ifølge opfindelsen i en maksimal koncentration på 50 vægt% og fortrinsvis i en koncentration på 10 - 30 vægt%. Fortyndingen af diol eller polyol sker fortrinsvis ved hjælp af demineraliseret vand.

Til fremstillingen af midlet bliver komponenterne f.eks. blandet ensartet ved hjælp af en omrører og steriliseret ved hjælp af varme.

Midlet ifølge opfindelsen til behandling af sår er, hvad angår dets formålsbestemmelse, ikke blot egnet til behandlingen af sår i snæver betydning, men ligesom de i den af Bundesverband der pharmazeutischen Industrie e.V., D-6000 Frankfurt/Main anførte "Rote Liste - 1980" anførte sårbehandlingsmidler egnet til behandling af talrige med en sekretudskilning forbundne betændelser eller beskadigelser af hud eller slimhinde. Sådanne sygdomme eller beskadigelser er f.eks. snitsår, stødsår, sårflånger, kvæstelser, brandsår, frostsår, afskrabninger, solskoldning, eksemer, hæmorrider etc.

Midlet ifølge opfindelsen til behandling af sår kan yderligere indeholde de i forbindelse med sådanne midler sædvanlige tilsætningsstoffer og hjælpestoffer (f.eks. duftstoffer).

Midlet anbringes det sted på legemet, der skal behandles, og tildækkes eventuelt med gaze.

Midlet ifølge opfindelsen udmærker sig ved en usædvanlig sugeevne og begunstiger som følge heraf, at sårene på grund af vandaflledning heler hurtigt.

Ved hjælp af de i midlet ifølge opfindelsen indeholdte di- eller polyhydroxyalkaner hæmmes hurtig heling ikke. Disse polyvalente alkoholer bevirker en reduktion af damptrykket, således at midlet ifølge opfindelsen ikke udtørre. Herved undgås en sammenklæbning med sår- eller sårskorpe, således

at dette middel kan fjernes igen uden problemer. Desuden bevirker disse polyvalente alkoholer at gelpræparatet bliver mere pastaagtigt og således lettere kan påføres. Gelen i formuleringerne ifølge opfindelsen kan steriliseres på sædvanlig måde; dets pH-værdi indstilles således, at den ligger inden for det terapeutisk særligt gunstige interval mellem 6,0 og 7,5.

De efterfølgende udførelseseksempler tjener til nærmere belysning af midlet ifølge opfindelsen.

10 Eksempel 1.

2,000 g pøde-copolymerisat SGP 157 M fra firmaet Henkel Corporation, Minneapolis vaskes med methanolisk ammoniakopløsning, og pH-værdien indstilles på 6,8 ved hjælp af fortyndet saltsyre. Polymerisatet omrøres derpå med 68,00 g demineraliseret vand og 30,00 g glycerol (DAB 8), indtil der dannes en pastaformet masse. Denne steriliseres i trykautoklav ved 125°C.

Eksempel 2.

20 2,000 g pøde-copolymerisat SGP 157 M fra firmaet Henkel Corporation, Minneapolis vaskes med methanolisk ammoniakopløsning, og pH-værdien indstilles på 6,8 ved hjælp af fortyndet saltsyre. Derpå omrøres polymerisatet med 68,00 g demineraliseret vand 30,00 g polyethylenglycol med molekylvægt 600, indtil der dannes en pastaformet masse. Denne
25 steriliseres i trykautoklav ved 125°C.

Eksempel 3.

2,000 g pøde-copolymerisat SGP 157 M fra firmaet Henkel Corporation, Minneapolis vaskes med methanolisk ammoniakopløsning, og pH-værdien indstilles på 6,8 ved hjælp af

fortyndet saltsyre. Derpå omrøres polymerisatet med 78,00 g demineraliseret vand og 20,00 g 1,2-dihydroxypropan, indtil der dannes en pastaformet masse. Denne steriliseres i trykautoklav ved 125°C.

5 EKSEMPEL 4

Frengangsmåde til bestemmelse af sugetryk

1. Forsøgsopstilling

En skematisk tegning af det apparatur, som anvendes til bestemmelse af sugetrykket, er vist i nedenstående fig. 1. Et lodret anbragt U-rør med en grenlængde på ca. 70 cm blev fyldt med så meget kviksølv, at højden deraf udgjorde ca. 30 cm.

U-rørets ene gren er åben og noget længere end den anden gren, som bærer en monteringsanordning for en med en frittebund forsynet tragt. Oven på kviksølv søjlen blev der derefter i begge rørhalvdele anbragt så meget vand, at frittepladen lige netop blev fyldt med vand. Til gennemførelse af målingen blev en nøjagtigt afvejet mængde polymermateriale (5 g) anbragt på fritten dækket med et filter. Under kvældning optager polymeren så meget vand, indtil differencen i det hydrostatiske tryk i de to rørgrene er lig med sugetrykket.

20 2. Teoretisk grundlag

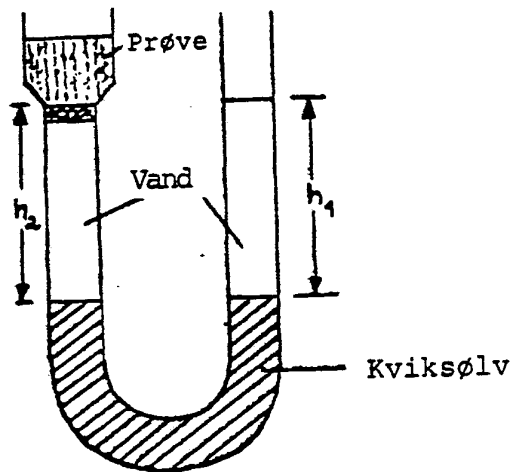
Som det fremgår af forsøgsopstillingen, måles sugetrykket (SP) ved en kraftsammenligning. I ligevægtstilstand er forskellen i hydrostatisk tryk i de to rørgrene nøjagtig lig sugetrykket.

Skitse af apparaturet til bestemmelse af sugetrykket.

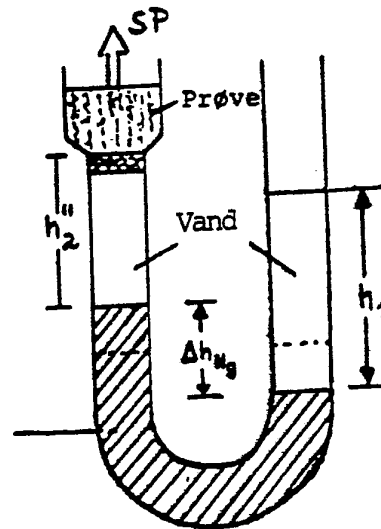
25 1a) Før måling: $h_1 = h_2$

1b) I ligevægtstilstand: $\Delta h_{Hg} = 2 (h_1 - h_2)$

Figur 1a



Figur 1b



I ligevægtstilstand gælder:

$$-SP + h_2'' s_{H_2O} + \Delta h_{Hg} \cdot s_{Hg} = h_1 \cdot s_{H_2O}$$

$$-SP = (h_1 - h_2'') s_{H_2O} - \Delta h_{Hg} \cdot s_{Hg} \quad \text{henholdsvis}$$

$$SP = \Delta h_{Hg} \left(\frac{2s_{Hg} - s_{H_2O}}{2} \right) \quad [g/cm^2]$$

5

s_{Hg} henholdsvis s_{H_2O} er den specifikke vægt af kviksølv og vand.

Resultater:

Komponenter af midlet		Sammensætning	Sugetryk i g/cm ²
Debrisan®-pulver		-	10,9
5	SGP	-	484
	SGP:vand	2:100	240
	SGP:polypropylenglycol:vand	2:50:50	364
	SGP:glycerol:vand	2:50:50	308
	SGP:polyethylenglycol600:vand	2:30:70	321
10	SGP:polyethylenglycol600:vand	4:50:50	468

SGP = pode-copolymerisat SGP 157 M fra firma Henkel Corp.

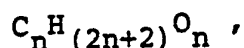
Debrisan® = sårhelingspulver af tværbundne dextran-partikler (jfr.
US 4.225.580)

P a t e n t k r a v .

1. Middel til behandling af sår, k e n d e t e g n e t ved, at det består af 1 - 4 vægt% af et pode-copolymerisat af stivelse og hydrolyseret polyacrylnitril, hvis carboxylgruppe-hydrogen for 5 - 90%'s vedkommende er substitueret med aluminium, i en 2 - 50 vægt% vandig di- eller polyhydroxyalkanopløsning.

2. Middel til sårbehandling ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det som dihydroxyalkan indeholder en glycol med 2 - 6 carbonatomer.

10 3. Middel til behandling af sår ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det som polyhydroxyalkan indeholder en polyol med den almene formel



hvor n er et tal mellem 3 og 6.

15 4. Middel til behandling af sår ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det som polyhydroxyalkan indeholder en vandopløselig polyethylenglycol eller -propylen-glycol.